FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

44

Contribution à l'Étude des Rapports entre les Etats dits Histaminiques et les Polynucléaires Éosinophiles

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 18 Novembre 1943

par

Michel SALVADORI

né le 16 Juillet 1915 à Loreto-di-Casinca (Corse)

Ancien Externe des Hôpitaux de Marseille

Ancien Interne des Hôpitaux de Nice

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MM. les Professeurs

Exminateurs de la Thèse : MM. MATTEI, Président ; RECORDIER, POURSINES, POINSO — Assesseurs

IMPRIMERIE DU MIDI
13, Rue Barla - NICE
1943

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547003_0084

Docteur Michel SALVADORI
Ancien Externe des Hôpitaux de Marseille
Ancien interne des Hôpitaux de Nice

Contribution à l'Étude des Rapports entre les Etats dits Histaminiques et les Polynucléaires Éosinophiles

IMPRIMERIE DU MIDI
13, Rue Barla - NICE
1943

FACULTE MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

Contribution à l'Étude des Rapports entre les Etats dits Histaminiques et les Polynucléaires Éosinophiles

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 18 Novembre 1943

par

Michel SALVADORI

né le 16 Juillet 1915 à Loreto-di-Casinca (Corse)

Ancien Externe des Hôpitaux de Marseille

Ancien Interne des Hôpitaux de Nice

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MM. les Professeurs

Exminateurs de la Thèse : MM. MATTEI, Président ; RECORDIER ; POURSINES ; POINSO — Assesseurs

IMPRIMERIE DU MIDI
13, Rue Barla - NICE
1943

PERSONNEL ENSEIGNANT

de la Faculté Mixte de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Doyen : L. CORNIL — *Assesseur :* F. MERCIER

Doyen Honoraire : L. IMBERT

Professeurs Honoraires : MM. MOITESSIER, CASSOUTE, OLMER, GAUJOUX, COTTE, AUBARET

Chargé de Cours Honoraire : M. TIAN

Secrétaire : J. COMTE — *Bibliothécaire :* Mme PEROL

PROFESSEURS :

Anatomie	N...
Anatomie Pathologique et Pathologie Expérimentale	CORNIL
Bactériologie	ROUSLACROIX
Chimie Analytique et Hydrologie	RIMATTEI
Chimie Médicale	ROCHE
Clinique Chirurgicale	FIOLLE
Clinique Chirurgicale	BOURDE
Clinique Exotique	HECKENROTH
Clinique des Maladies Nerveuses	ROGER
Clinique Médicale	AUDIBERT
Clinique Médicale	MATTEI
Clinique Médicale	MONGES
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD
Clinique Obstétricale	VAYSSIERE
Clinique Ophtalmologique	JAYLE
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	BREMOND
Clinique Urologique	CHAUVIN
Histoire Naturelle	N...
Histologie	ROMIEU
Hygiène Générale et Coloniale	VIOLLE
Médecine Légale	MOSINGER
Parasitologie	JOYEUX
Pathologie Chirurgicale	MOIROUD
Pharmacodynamie et Matière Médicale	F. MERCIER
Pharmacie	VIGNOLI
Physiologie	MORIN
Physique	CHEVALLIER
Thérapeutique	POINSO
Professeur sans chaire	POURSINES
Professeur sans chaire	DUBOULOZ
Professeur sans chaire	SAUTET

Chargés de Cours :

Clinique Dermatologique	VIGNE
Hydrologie clinique et thérapeutique	PIERI

Agrégés en exercice :

MM. BERTHIER
BALANSARD
BRAHIC
FIGARELLA
ARNOUX
CHOSSON

MM. DELPHAUT
R. IMBERT
PAILLAS
AUDIER
DOR
RECORDIER
SALMON

Chargés des fonctions d'agrégé :

Chimie médicale	DERRIEN
Physiologie	DONNET
Physique	ROUX

Chargés de Cours complémentaires :

Anatomie descriptive et topographique	SALMON
Chimie minérale	ARNOUX
Clinique de la tuberculose	BERTHIER
Clinique des maladies contagieuses	PERIOT
Clinique chirurgicale infantile	IMBERT
Clinique stomatologique	ACHARD
Clinique gynécologique	FIGARELLA
Médecine opératoire	DOR
Microbiologie (Pharmacie)	BOYER
Neuro-Chirurgie	ARNAUD
Obstétrique	CHOSSON
Pharmacodynamie (Pharmacie)	DELPHAUT
Psychiatrie	ALLIEZ
Toxicologie	GUILLOT
Chimie organique	DUMAZERT

A la mémoire de mon Père

A ma Mère

faible témoignage de mon amour filial et de ma reconnaissance infinie.

A ma Femme

je lui dédie ces quelques pages.

A mes Beaux-Parents

dont l'affection est pour nous un soutien précieux.

A mes Oncles et Tantes

A ma Sœur

avec toute mon affection.

A mes Beaux-Frères et Belle-Sœur

A mes Cousins et Cousines

A tous ceux qui m'ont donné leur amitié.

A notre Jury de Thèse :

A mon Maître et Président de Thèse :

Monsieur le Professeur Ch. Mattei,

Professeur de Clinique Médicale, Chevalier de la Légion d'Honneur.

Il nous a fait le grand honneur d'en accepter la présidence.

C'est dans son service que nous avons débuté et nous resterons toujours imprégné de la clarté et de la précision de son enseignement. Qu'il veuille trouver ici l'expression respectueuse de notre profonde reconnaissance.

M. le Professeur Poinso;

M. le Professeur Poursines;

M. le Professeur Recordier

qui ont contribué à notre formation.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Marseille;

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Nice;

M. le Docteur Marassi,
Médecin des Hôpitaux de Nice, Chevalier de la Légion d'Honneur.
Il a bien voulu nous inspirer le sujet de ce travail et nous guider de ses conseils.
En témoignage de ma respectueuse gratitude.

Mme le Docteur Dalbera-Gayraud;

M le Docteur Lecoq;

M. le Docteur Faraut;

M. le Docteur Rivoire;

M. le Docteur Augier;
Médecins des Hôpitaux de Nice.

A mes Conférenciers d'Internat des Hôpitaux de Nice :

M. le Docteur Hermant;

M. le Docteur Donnat,

avec toute ma sympathie.

A M^me^ la Supérieure et aux Sœurs de St-Vincent de Paul.

A M^lle^ Dardenne,

dont l'aide me fut précieuse pour ce travail.

A mes Camarades d'Internat des Hôpitaux de Nice en souvenir des sympathies que j'y ai trouvées et des bonnes heures passées.

A tous ceux dont la souffrance anonyme nous a instruit.

INTRODUCTION

Au cours de certains états dits histaminiques, il est courant d'observer une hyperéosinophilie générale dont la valeur constitue parfois un signe d'un secours appréciable dans l'établissement du diagnostic de ces maladies.

Cette valeur est loin d'être absolue. Nous n'en voulons pour preuve que son inconstance et ses variations d'intensité.

Il existe, d'autre part, des affections où l'hyperéosinophilie constitue à elle seule tout le syndrome.

Son étiologie est complexe.

Il n'est pas douteux cependant qu'elle coexiste parfois avec une hyperhistaminémie dont le degré a pu être évalué avec précision au cours d'affections comme l'asthme, ou de syndromes tels que le choc anaphylactique et les accidents sériques.

Certains auteurs, comme Vat-Sueda et Minonchi, ont affirmé que l'injection d'histamine fait diminuer le nombre des éosinophiles.

L'étude comparée de l'éosinophilie et de l'histaminémie impose pourtant des réflexions qui, à notre sens, ne permettent pas une affirmation aussi catégorique.

Il nous est apparu qu'à côté des classiques affections hyperéosinophiliques qui s'accompagnent d'hyperhistaminémie, il en existe d'autres dans lesquelles l'hyperhistaminémie peut être admise. Citons par exemple, le coup de chaleur, ou les brûlures, ou encore les actions révulsives de certains agents physiques ou chimiques, affections hyperéosinophiliques par excellence, dont la pathogénie s'explique par les actions destructives cutanées.

Or, celles-ci sont également, à un degré élevé, productrices d'histamine.

Faute de moyens matériels, et en particulier de substances chimiques suffisamment pures, nous n'avons pu doser l'histamine dans le sang de nos malades. Nous avons seulement essayé de déceler chez eux, **cliniquement**, leur degré d'imprégnation histaminique.

Notre travail sera forcément incomplet et éminemment critiquable.

Nous nous en excusons.

Dans la première partie de ce travail, après un rappel sur l'éosinophilie et l'histamine, nous étudions parallèlement les deux syndromes éosinophilie et histaminémie, en essayant d'en dégager quelques réflexions.

Dans une deuxième partie, nous étudions expérimentalement et cliniquement l'éosinophilie :

1° Au cours du choc histaminique ;

2° Au cours de l'histaminothérapie ;

3° Au cours de l'action des rayons X ;

4° Au cours des dermatiques chroniques.

Enfin, dans une dernière partie, nous avons étudié l'action de certains antihistaminiques de synthèse sur l'éosinophilie générale en comparant leurs effets avec ceux obtenus par les extraits de rate.

LE POLYNUCLÉAIRE EOSINOPHILE

Le polynucléaire éosinophile, aussi appelé granulocyte éosinophile (Rieux), leucocyte à granulations α (Liebreich), leucocyte de la 3^{me} variété (Hayem), leucocyte de la 4^{me} variété (Max Schultze), leucocyte à grosses granulations des auteurs anglais, est ainsi défini par Jolly :

« Le noyau est lobulé, presque toujours constitué par deux masses rondes ou ovalaires, de volume à peu près semblable, le plus souvent réunies par un mince filament. Parfois, le noyau est seulement étranglé en bissac, plus rarement formé de trois lobes. »

Le protoplasme est incoclore, transparent ; son acidophilie est masquée entièrement par la présence de granulations.

Ces granulations sont plus volumineuses et plus réfringentes que celles des autres leucocytes à noyau polymorphe. Elles sont insolubles dans l'eau qui les gonfle un peu et augmente leurs affinités pour les couleurs acides, en particulier pour l'éosine, d'où le nom aux cellules qui les portent (Jolly).

SON ORIGINE

La théorie classique de la genèse des éléments figurés du sang nous apprend que cet élément de la série blanche, comme les autres polynucléaires d'ailleurs, dérive du métamyélocyte. En remontant vers l'origine, on trouve ensuite le myélocyte, puis le promyélocyte, puis le myéloblaste, lui-même issu du leucoblaste, lequel dérive de l'hémocytoblaste ou cellule mésodermique libre. Signalons que c'est au stade myélocytaire que les granulations paraissent se préciser.

PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES DES ÉOSINOPHILES

Jolly a montré que les polynucléaires éosinophiles, dans certaines conditions de température optima, sont doués de mouvements amiboïdes rapides.

Leur pouvoir phagocytaire est net pour les microbes pour certains auteurs, mais l'index phagocytaire est cependant vingt fois moins important que celui des neutrophiles.

Metchnikoff, Ehrlich, Denys et Wanters, Fiessinger et P.-L. Marie ont établi que les éosinophiles possèdent des protéases actives contre les microbes et les substances albumineuses hétérogènes.

Les granulations sont le siège de réactions peroxydasiques lipolytiques et protéolytiques. Cette dernière propriété expliquerait, pour certains auteurs, l'action du test de Gordon dans la maladie de Hogdkin : l'enzyme protéolytique extraite des leucocytes serait responsable des phénomènes paralytiques observés chez le lapin.

ROLE ANTITOXIQUE

L'éosinophile a principalement un rôle antitoxique, ce qui l'oppose au polynucléaire neutrophile dont l'activité s'exerce particulièrement contre les microbes et les produits formés par la nutrition de ces microbes.

La meilleure preuve de ce rôle antitoxique et de son opposition avec le neutrophile, est fournie par l'expérience suivante (Weinberg et Seguin) : un contact de quelques minutes d'une suspension d'éosinophiles avec du liquide hydatique lui fait perdre son pouvoir antigénique, tandis que le contact d'un même liquide avec une suspension de neutrophiles entraîne une sorte d'inhibition de la phagocytose.

L'ÉOSINOPHILIE SANGUINE A L'ÉTAT NORMAL

Normalement, le nombre des éosinophiles dans la formule sanguine varie de 0,5 à 3 % environ. Il est courant d'observer des formules sanguines qui n'en comportent pas du tout, ce qui signifie que leur nombre absolu est véritablement petit.

On peut considérer qu'au delà de 3 % leur proportion touche au pathologique. Certains auteurs sont plus larges et ne considèrent leur proportion comme pathologique qu'à partir de 5 à 6 %.

Signalons aussi que certains facteurs physiologiques agissent sur l'éosinophilie.

La digestion augmente le nombre des éosinophiles, le travail intellectuel l'abaisserait. Ces variations sont relativement peu importantes.

L'HISTAMINE

C'est une base aminée de la famille des Imidazols. Son existence est liée à celle de l'histidine dont elle dérive par décarboxylation sous l'influence de certaines bactéries.

L'histamine naturelle est très répandue dans le règne végétal et dans le règne animal.

Son existence dans le sang humain a été établie par Phémister et Handy et de nombreux auteurs ont proposé diverses méthodes de dosage.

Son identification est possible par différentes méthodes biologiques et chimiques qu'il ne nous appartient pas de décrire ici.

Son dosage peut se faire par deux méthodes principales : l'une biologique très sensible, mais peu pratique en raison même de sa trop grande sensibilité ; l'autre, chimique, fidèle, relativement facile, mais nécessitant des produits d'adsorption aussi purs que possible, que nous n'avons malheureusement pas pu nous procurer. C'est pourquoi nous avons renoncé à doser l'histamine chez nos malades.

Sa valeur clinique est grande. Beaucoup de phénomènes pathologiques s'expliquent ou peuvent s'expliquer par elle.

Nous aurons l'occasion tout au long de ce travail d'étudier quelques-unes de ses propriétés.

A) L'histaminémie normale

A l'état normal, chez l'homme, le sang contient environ 48 gammas d'histamine par litre. Ce chiffre est faible comparativement à celui de certaines espèces animales.

B) Sa répartition

Les leucocytes de la série granuleuse contiendraient la majeure partie de l'histamine sanguine.

La plasma en contiendrait une proportion beaucoup moindre.

Certains auteurs estiment que la proportion de l'histamine globulaire et de l'histamine plasmatique peut s'exprimer numériquement par le rapport de 18 à 1, pour d'autres de 5 à 1.

Dans certaines conditions, l'histamine globulaire peut passer dans le plasma et peut jouer alors un rôle physiologique plus ou moins marqué.

C'est ce qui se passe dans le choc peptonique par exemple, et sans doute aussi dans beaucoup d'autres affections ou syndromes.

Le rôle joué par l'histamine en pathologie prend chaque jour plus d'importance. Nous aurons l'occasion de rappeler quelques affections à histaminémie élevée au cours de ce travail.

C) L'histaminolyse

L'urine n'élimine qu'exceptionnellement l'histamine. Celle-ci se détruit en grande partie sur place et cette destruction est le fait d'une enzyme spéciale, **l'histaminase,** dont l'action se manifeste au niveau du poumon (histaminolyse pulmonaire), au niveau du rein (histaminolyse rénale), du placenta (histaminolyse placentaire).

Le pouvoir histaminolytique du sang est important. Il varie en fonction de plusieurs facteurs et en particulier de l'espèce animale. Le froid diminue les effets histaminolytiques du sang.

Il en est de même de l'acidification. La fatigue musculaire et la grossesse augmentent par contre l'histaminolyse sanguine.

D) Rôle de l'histaminolyse

On conçoit facilement que ce rôle soit extrêmement important étant donné la grande toxicité de l'histamine, dont la quantité ne saurait augmenter sans de graves préjudices pour l'organisme.

L'histaminolyse n'est cependant pas le seul facteur d'inactivation de l'histamine. Celle-ci se produit sous l'influence de certains inhibiteurs qu'il est intéressant de rappeler.

1° **Les Ions H et O H** ainsi que les ions minéraux **calcium, silicium, magnésium** sont fortement inhibiteurs.

C'est d'ailleurs ainsi que s'expliquent les actions anti-histaminiques de certaines eaux minérales.

2° **Certaines substances antagonistes de l'histamine,** parmi lesquelles on trouve au premier chef **l'adrénaline** qui est le véritable **antidote** de l'histamine.

L'**acide ascorbique** empêche la libération de l'histamine.

L'**arginine** est également un antagoniste de l'histamine.

E) Excrétion de l'histamine

L'urine, le suc gastrique, les crachats et les fèces peuvent dans une faible mesure contribuer à l'excrétion de l'histamine.

LE CHOC HISTAMINIQUE

Il nous paraît utile de résumer les symptômes cliniques que provoque l'injection de l'histamine chez l'homme par la voie sous-cutanée que nous avons utilisée au cours de quelques cas :

Quelques secondes après l'injection apparaît une rougeur du visage et de tout le corps qui correspond à une vaso-dilatation périphérique marquée, les yeux s'injectent, deviennent brillants, la salivation augmente (L. Cornil).

Les phénomènes subjectifs sont parfois très intenses : sensation de chaleur dans la bouche et sur tout le corps ; tendance lipothymique, angoisse, sensation de « cercle autour de la tête », qui traduit une céphalée frontale sourde et tenace, nausées quelquefois qui disparaissent au bout d'une demi-heure environ avant la fin du choc.

Dans certains cas, nous avons même observé une véritable poussée urticarienne.

Le système cardio-vasculaire est le siège de modifications constantes que nous avons toujours observées : rapidité du pouls et surtout chute tensionnelle parfois très importante.

Tous ces signes sont susceptibles de varier d'un sujet à l'autre dans des proportions importantes. Il n'est pas rare d'observer des sujets chez lesquels l'injection d'un milligramme d'histamine ne provoque l'apparition d'aucun phénomène subjectif ou objectif, tandis que chez d'autres, la même quantité détermine des chocs parfois impressionnants, mais toujours sans danger. Il s'agit là, sans doute, de susceptibilités individuelles.

LE SYNDROME D'IMPREGNATION HISTAMINIQUE EN CLINIQUE

Sans vouloir affirmer que l'hyperhistaminémie, en clinique, se manifeste de façon très nette, il nous paraît possible de retrouver chez certains malades des symptômes objectifs et subjectifs qui rappellent de façon assez singulière le syndrome du choc histaminique expérimental et qui rentrent dans le cadre des **états dits Histaminiques.** Ceci est surtout vrai pour les signes subjectifs. Il nous a été donné d'observer, en particulier chez certains sujets exposés aux rayons X, soit par leur profession, soit à l'occasion de traitement radiothérapique, des signes qui, faute de dosage, nous ont permis de supposer qu'il s'agissait chez eux d'une imprégnation histaminique plus ou moins élevée.

Signalons en particulier, la chute tensionnelle, certaines sensations vertigineuses associées à des céphalées particulières rappelant celles du choc histaminique, parfois une sensation spéciale d'hyper-

salivation que nous avons d'ailleurs observée sur nous-même, souvent des réactions cutanées prurigineuses, passagères, du type urticarien et quelquefois même de véritables coryzas spasmodiques qui n'ont cessé que lorsque la cause de cette supposée hyperhistaminogénèse était elle-même suspendue.

Nous nous sommes attaché à rechercher ces petits signes toutes les fois qu'il nous a été utile de savoir si l'hyperhistaminémie était en cause. Nous nous sommes, de plus, efforcé d'éliminer la part possible de l'effet suggestif. Cela n'a certes pas la valeur d'un dosage !

Compte tenu de ces observations, nous pensons qu'il est possible de ne pas trop s'éloigner de la vérité, malgré l'absence de précisions qu'implique forcément une pareille méthode, toute faite d'observations où le coefficient personnel tient une place importante.

L'HISTAMINE EN PATHOLOGIE & EN THERAPEUTIQUE

L'histamine paraît expliquer grand nombre de pathogénies et d'affections courantes, et la thérapeutique a trouvé en elle un agent qui acquiert chaque jour plus d'importance. Nous aurons l'occasion de rappeler quelques-unes des pathogénies auxquelles elle peut se rattacher et quelques-unes de ses applications pratiques.

Récemment est venu s'ajouter encore à l'arsenal thérapeutique, la découverte de certains anti-histaminiques de synthèse. Bien que leur production ne soit pas encore cocmmercialisée, il nous a été possble d'en essayer avec succès, dans certains cas, que nous signalons dans nos observations.

PREMIÈRE PARTIE

ETUDE PARALLELE DES SYNDROMES D'EOSINOPHILIE ET D'HISTAMINEMIE

1. L'Eosinophilie sanguine pathologique.

Son origine médulaire.

L'hyperéosinophilie sanguine pathologique correspond classiquement à une excitation du pouvoir granulocytopoietique de la moelle osseuse.

Inversement, l'éosinopénie correspondrait à une inhibition médulaire.

On observe parfois une reviviscence éosinophile sous l'influence d'éléments toxiques provenant principalement de tissus normaux ou altérés (Ehrlich et Lazarus). On n'a jamais précisé quelle était la nature de ces « éléments toxiques ». Il s'agit vraisemblablement de produits de désintégration protéique.

Or, l'étude de l'histaminogénèse pathologique nous apprend que l'histamine se retrouve en quantité importante au niveau des lésions traumatiques, tels que foyers de contusion et Zunz en a trouvé en quantité abondante au niveau des tissus atteints de gangrène gazeuse.

Ce corps qui représente le terme ultime de la désintégration protéique, est peut-être, dans tous les cas, la cause déclanchante de l'hyperéosinophilie.

2. Eosinophilie sanguine et infections

Si la polynucléose neutrophile est habituelle au cours de la plupart des infections, il n'est pas moins vrai que l'hyperéosinophilie sanguine s'observe à la convalescence de la plupart des maladies infectieuses : érysipèle, varicelle, paludisme, pneumonie, diphtérie, rhumatisme articulaire aigu. Il s'agit alors de véritables crises éosinophiliques.

Ne peut-on admettre que le phénomène qui préside à cette hyperéosinophilie est justemment une excitation du pouvoir granulocytopoiétique de la moelle osseuse sous l'influence de la résorption de subtances protéiques désintégrées, propres à ces convalescences ?

Cette éosinophilie est d'autant plus passagère que la convalescence est plus rapide, d'autant plus nette que celle-ci est plus lente.

Cet argument est favorable à notre hypothèse puisque, en général, à une convalescence longue correspond une quantité importante de déchets à résorber et éliminer et réciproquement.

3. Eosinophilie et rayons X

Aubertin a montré que si l'on irradie la moelle osseuse d'un animal sain, on provoque une excitation de cette moelle qui se traduit par une augmentation des éléments de la série blanche et particulièrement des éosinophiles, que si l'on irradie la moelle osseuse et la rate d'un sujet hyperéosinophilique, le nombre des éosinophiles double et l'on trouve, en outre, des éosinophiles en histolyse à noyau altéré, en caryolyse et à grains essaimés, ainsi que des myelocytes éosinophiles.

Cette action excitatrice des rayons X se traduit chez les radiologues et chez le personnel des centres de radiologie ou de radiothérapie par une hyperéosinophilie durable, permanente et assez importante.

Il nous a été donné d'observer chez des sujets soumis à des irradiations dans un but thérapeutique, des hyperéosinophilies qu'aucune autre raison ne justifiait apparemment et nous avons pu constater sur nous-même et sur le personnel d'une salle de radiologie à laquelle nous avons été attaché pendant une assez longue période, une véritable poussée hyperéosinophilique contrôlée par plusieurs formules sanguines n'ayant cessé que lorsque nous avons quitté ce service.

Ainsi qu'en témoignent quelques-unes des observations ayant trait à ce chapitre, il nous a paru relever sur certains sujets et sur nous-mêmes des troubles qu'il est possible de mettre sur le compte d'une intoxication histaminique, tels que : abaissement de la tension artérielle, vertiges, céphalées frontales, poussées urticariennes, voire même coryza du type spasmodique. Que l'histaminémie augmente sous l'influence d'une irradiation prolongée et importante ne fait pas de doute si l'on considère les destructions épithéliales que les rayons sont capables d'engendrer, destructions qui, bien qu'elles n'aient pas la plupart du temps une traduction macroscopique bien nette, n'en existent pas moins du point de vue histologique à un degré relativement élevé.

Quel rapport peut-il y avoir ici entre l'hyperéosinophilie et l'hyperhistaminémie ? S'agit-il seulement d'une coexistence pure et simple, ou s'agit-il d'une relation de cause à effet, et dans ce cas l'histamine produite par l'effet des rayons n'est-elle pas un des éléments qui contribuent à exciter la moelle osseuse pour donner naissancec à l'hyperéosinophilie.

Il ne nous est pas possible de conclure par l'affirmative ou la négative. La coïncidence, en tous cas, peut être à l'origine de réflexions.

4. L'Eosinophilie dans l'asthme

L'hyperéosinophilie est marquée au cours de la crise d'asthme. Elle l'est moins en dehors de la crise et elle suit le même tableau au cours du rhume des foins.

Sans entrer dans le détail de l'action pathogénique de l'histamine au cours de la crise d'asthme, on peut rappeler que l'histami-

némie est particulièrement élevée pendant la crise, comme l'ont montré Fiessinger et Gajdos.

Il a été longuement démontré, d'autre part, combien la théorie histaminique est susceptible de donner une explication des faits cliniques et biologiques de l'asthme, qu'il s'agisse d'asthme anaphylactique, d'asthme réflexe ou d'asthme colloïdoclasique.

Dans le premier cas, il s'agit d'un profond déséquilibre vago-sympathique. L'histamine libérée agirait sur le pneumo-gastrique dont elle augmente le tonus ; le spasme bronchique s'ensuivrait.

De nombreux arguments cliniques et biologiques et même thérapeutiques prouvent le bien-fondé de cette théorie.

Dans le deuxième cas, la théorie histaminique est contestée. Ungar, Grossiord, Brincourt ont soutenu l'existence de fibres nerveuses histaminiques qui naîtraient de la moelle cervicale et par l'intermédiaire du phrénique se rendraient dans le sympathique pulmonaire. Cette théorie est fortement combattue.

Dans le troisième cas, la pathogénie histaminique fait intervenir le choc protidique, lequel, ainsi que le démontrent les dosages, aboutit à une libération d'histamine.

Notons aussi la simultanéité dans les crachats de l'asthmatique, au moment de l'expectoration perlée de Laënnec, de cellules éosinophiles dont certaines ont en quelque sorte essaimé leurs granulations, suivant l'expression d'Audibert, et d'une forte quantité d'histamine.

Toutes deux suivent donc apparemment un tableau identique qui se caractérise par une plus forte concentration de ces deux produits au moment de la crise et de leur diminution parallèle en dehors de la crise.

Est-il permis de penser que ce parallélisme illustre peut-être une relation de cause à effet entre l'histamine et les éosinophiles ?

5. Eosinophilie et excitation de la moelle osseuse

L'éosinophilie s'observe dans un grand nombre de maladies aiguës et chroniques, c'est-à-dire au cours de toute modification et désintégration cellulaire, en particulier épithéliale.

Le rôle anti-toxique des éosinophiles est évident. Les produits toxiques élaborés passeraient dans la circulation générale et dans la moelle osseuse en particulier où ils ont la propriété d'exciter la fonction éosinophilogénique.

Or, l'histamine, terme ultime de la désintégration protéique, n'est-elle pas un produit toxique par excellence et l'histaminogénèse ne se produit-elle pas au niveau des foyers de contusion, des lésions traumatiques, des brûlures cutanées, après l'irradiation, dans l'œdème aigu du poumon, la gangrène gazeuse ?

6. Rôle de la rate dans l'éosinophilie

Après splénectomie, le nombre des éosinophiles sanguins augmente (Ehrlich, Simon et Sprillman, Audibert).

L'injection d'extrait de rate chez les sujets splénectomisés, fait disparaître l'éosinophilie. Chez un sujet normal, elle fait diminuer le taux normal de éosinophiles.

La rate semble donc avoir une action sur l'hyperéosinophilie. L'extrait de rate agit en inhibant la fonction médullaire.

La grande éosinophilie, ou maladie de Chalier-Levrat, relèverait d'une action myéloïde par insuffisance splénique.

L'hyperéosinophilie se voit aussi dans certains cancers avec hyposplénie.

L'extrait de rate agirait par action para-sympathicolytique et par action modératrice du corps thyroïde (Pieniazeck), propriétés précisément opposées à celle de l'histamine qui est para-sympathicomimétique et qui influence dans le sens de l'augmentation la sécrétion thyroïdienne, comme en témoigne la mesure du métabolisme de base.

En cela donc, l'extrait de rate peut être considéré comme un anti-éosinophilique.

Nous avons d'ailleurs étudié son action parallèlement à celle d'un produit de synthèse antihistaminique et les résultats nous ont paru sensiblement identiques.

Là encore, nous retrouvons entre l'éosinophilie et l'histaminémie une parenté dont nous n'osons pas affirmer qu'elle a tel ou tel autre caractère, mais qui cependant ne nous paraît pas faire de doute.

7. Rôle des glandes endocrines

De nombreux syndromes endocriniens s'accompagnent d'éosinophilie, en particulier, l'acromégalie (Sabrazès, Noegeli), la cachexie cérébro-hypophysaire de Simmonds, dans la maladie de Basedow.

Ollino a montré que les extraits thyroïdiens produisent une excitation de la moelle osseuse. Le C.T. aurait une hormone myélotrope.

Nous savons d'autre part, que l'histamine a le pouvoir d'exciter le corps thyroïde. Elle augmente en effet le métabolisme de base.

L'hypothèse qui consisterait à imaginer que l'histamine peut jouer son rôle en provoquant une excitation du corps thyroïde, peut ne pas être invraisemblable.

8. Rôle du système nerveux végétatif

Certaines éosinophilies sanguines peuvent être rattachées à un déséquilibre vagosympathique (Glaser).

L'adrénaline (Flatta, Bartelleti, Fata et Schweeger), l'atropine diminuent le taux des éosinophiles sanguins.

Janson a écrit que la cellule éosinophile est la cellule de l'hypertonie vagale. En effet, la pilocarpine, la physostigmine, la choline, la nicotine, l'excitation directe du nerf pneumogastrique déterminent une augmentation des éosinophiles.

Or, l'histamine est une substance parasympathicomimétique et l'adrénaline représente justement son antidote le plus actif.

Pourquoi ne pas admettre alors que l'histamine provoque l'hyperéosinophilie par action mimétique sur le vague. Cette hypothèse pourrait expliquer parfaitement l'éosinophile générale observée avec

son maxmum d'intensité au cours de la crise d'asthme et celle, locale, observée dans les crachats de Laënnec qui coïncide d'ailleurs avec une excrétion d'histamine.

9. L'éosinophilie sanguine au cours de l'anaphylaxie

La substance acidophile traduit une réaction envers une substance pathologique. Peyre et Manuel la considèrent comme le produit « antigène + anticorps ».

L'antigène est le produit étranger, l'anticorps est la sécrétion du leucocyte. Ce complexe qui est instable pourrait dans certaines conditions physiques du sang cristalliser, pour donner naissance aux granulations éosinophiles.

D'après ces mêmes auteurs, ces modifications physico-chimiques prendraient un sens particulier au cours de l'anaphylaxie.

A ce sujet, il est curieux de rapprocher le choc anaphylactique du choc histaminique. L'analogie est frappante, et, de plus, la théorie histaminique du choc anaphylactique est fondée sur de nombreux arguments.

Fiessinger et Gajdos écrivent qu'il a été démontré que la substance libérée au cours du choc anaphylactique et capable de reproduire ce choc lors de l'injection à un animal non sensibilisé, est chimiquement et pharmacologiquement identique à l'histamine.

Par ailleurs, la théorie humorale de l'anaphylaxie fait intervenir un conflit antigène-anticorps qui aurait pour résultat l'irritation de l'endothélium vasculaire.

Sous cette dernière influence une quantité importante d'histamine passerait dans le sang.

Hiss, au Congrès de Médecine de Wiesbaden en 1911, a soutenu l'existence d'une diathèse éosinophilique à l'origine de l'asthme, l'entérite mucomembraneuse, la migraine, le rhume des foins, l'eczéma, l'urticaire, l'œdème angioneurotique et certains états d'idiosyncrasie alimentaire, autant d'affections qui rentrent dans le cadre des états dits histaminiques. Cet argument n'est pas admis par tous les auteurs. Il n'est pas douteux qu'il a une part de vérité.

Or, les dosages ont prouvé que dans tout ce qui est anaphylaxie l'histaminémie est élevée, et, de plus, l'emploi thérapeutique de l'histamine au cours des affections précédentes a donné bien souvent des résultats.

10. Le mécanisme physico-chimique de l'éosinophilie

Vieillissement, dilution, stase veineuse, choc anaphylactique, centrifugation, coagulation, sont autant de causes qui, si elles ne font pas apparaître tout à coup l'éosinophilie, donnent au moins un aspect granuleux au protoplasma.

Tous ces facteurs se ramènent à un seul :

La diminution de l'alcalinité du sang.

Cliniquement, les parasités, asthmatiques, eczémateux ont une réserve alcaline abaissée. Or, l'histamine trouve dans le sang acide

un milieu favorable. Les auteurs qui ont pratiqué des dosages préconisent d'ailleurs d'acidifier le sang pour éviter des pertes possibles.

11. L'éosinophilotaxie

Les auteurs pensent que les produits éosinophilotaxiques auraient pour effet d'exciter fortement le centre formateur des éosinophiles (moelle osseuse).

L'excitation serait produite par la libération d'une substance éosinotactique, vraisemblablement de nature protéique. Singer au cours d'une myosite dégénérative accompagnée d'éosinophilie locale et sanguine, attribue l'hyperproduction des éosinophiles à la libération dans le sang de substances apparaissant au cours de la désintégration des fibres musculaires. C'est ainsi d'ailleurs que l'éosinophilie de la trichinose est attribuée à un produit de la désintégration des muscles.

Quel est donc ce produit ? Ne s'agit-il pas de l'histamine, produit ultime de désintégration protéique, dont la formation est si importante au niveau des muscles (histaminogénèse musculaire) ?

En faveur de cet argument, signalons que dans leurs études de l'évolution de la plaie, Kernbach, Cotutzin prétendent que la leucocytose apparaît dès le deuxième jour ; au bout de quatre jours, elle forme un manchon autour de l'hématome ; au bout de six jours, on trouve à côté des polynucléaires, des lymphocytes et des fibroblastes ; au septième jour, apparaissent des éosinophiles qui coïncident avec **un phénomène dégénératif de la fibre musculaire.**

12. L'éosinophilie tissulaire expérimentale au cours du coup de chaleur

L'expérience est réalisée sur des lapins emprisonnés dans des caisses en bois dont les parois sont percées de trous permettant la circulation de l'air.

La température de la caisse est réglée à volonté par des résistances électriques. Les animaux mouraient au bout d'un temps variant entre 35 et 75 minutes.

Symptomatologie

Après quarante minutes de séjour, convulsions des membres postérieurs, accélération des mouvements respiratoires, salivation abondante.

A la 60^{ime} minute : l'animal tourne en rond.

A la 65^{ime} minute : agitation motrice intense, méchanceté, **salivation accentuée.**

A la 75^{ime} minute : mort.

L'autopsie montre une éosinophilie considérable de la moelle osseuse. Les viscères sont congestifs.

Ne pouvait-il s'agir ici encore d'une histaminogénèse intense due aux effets viscéraux et cutanés du coup de chaleur ? On sait que celle-ci est intense, sous l'effet des agents physiques cutanés et certains auteurs expliquent par l'histaminogénèse l'action bienfaisante de la révulsion.

DEUXIÈME PARTIE

OBSERVATIONS

I. L'éosinophilie au cours du choc histaminique

La première série d'observations que nous rapportons sont celles de sujets sur lesquels nous avons pratiqué des chocs hitaminiques.

Nous nous sommes servi pour cela de solutions commerciales d'histamine, en particulier ampoules d'Imido-Roche, titrée à 1 mmgr. d'histamine par centimètre cube.

Au préalable, nous avions essayé des doses moins fortes que nous avons jugées insuffisantes parce qu'elles ne provoquaient pas de choc histaminique cliniquement décelable.

La voie d'introduction employée a été la voie sous-cutanée. Les sujets sont aussi variés que possibles.

Ces observations ne relatent que la formule sanguine. La numération ne nous a pas paru subir de changement.

Enfin, notons qu'en aucun cas nous n'avons observé d'incidents d'aucune sorte.

A) Chocs histaminiques avec 0,0001 d'histamine

OBSERVATION N° 1

Mme L., 42 ans, hospitalisée pour tuberculose pulmonaire du type fibreux, non évolutif, avec bacilloscopie négative. Très bon état général. Température normale.

On pratique une injection de 0,0001 d'histamine. Cette opération ne produit aucun phénomène important. Il n'y a pas de variation des chiffres tensionnels. La malade accuse à peine une légère chaleur buccale avec accentuation de la salivation. Ce signe indique tout de même une certaine imprégnation histaminique.

Localement, on observe une rubéfaction au point d'injection avec quelques taches rouges aberrantes.

Nous avions pratiqué une formule avant le choc. On y trouvait :

Polynucléaires neutrophiles	55 %
Polynucléaires éosinophiles	3
Lymphocytes	35
Monocytes	7

Dix minutes après l'injection, une nouvelle formule montre :

N.	46
E.	9
L.	35
Mono	10

Parmi les éosinophiles observés dans cette seconde formule deux étaient à 3 noyaux.

OBSERVATION N° 2

M. N. A., 35 ans.

Hospitalisé pour sciatique d'étiologie inconnue.

L'injection sous-cutanée de 0,0001 d'histamine ne provoque aucun phénomène objectif ou subjectif.

	Avant	10' après
Polynucléaires neutrophiles	71	68
Polynucléaires éosinophiles	4	3
Lymphocytes	11	22
Monocytes	14	7

OBSERVATION N° 3

M. A. D., 40 ans.

Hospitalisé pour arythmie complète, sans phénomène de décompensation cardiaque.

L'injection de 0,0001 d'histamine ne provoque aucun phénomène local ou général.

	Avant	10' après
Neutrophiles	61	55
Eosinophiles	4	4
Lymphocytes	31	30
Monocytes	4	11

DISCUSSION

Des trois observations qui précèdent, il résulte que :

1° L'injection de 0,0001 d'histamine ne provoque aucun choc important.

Il nous parait préférable de provoquer un choc histaminique plus net, dont nous pourrions mieux mesurer l'intensité clinique qui varie suivant la susceptibilité du sujet.

2° Dans le premer cas, nous avons noté une action appréciable de l'histamine qui s'est produite, non seulement par une augmentation notable des éosinophiles, mais aussi par l'apparition de formes à trois noyaux propres aux phénomènes toxiques.

3° Les autres éléments ne paraissent pas subir de modifications importantes.

B) Chocs histaminiques avec 0,001 d'histamine

Au cours des observations qui vont suivre, nous avons pratiqué une injection sous-cutanée d'une ampoule d'Imido-Roche ordinaire titrée à 0,001.

Les formules ont été faites avant le choc, 10 minutes et 20 minutes après. Il semble, en effet, que le choc soit le plus intense aux environs de la 10^{ime} minutes et qu'à la 20^{me} minute il commence à s'effacer.

OBSERVATION N° 4

M. R. A., 45 ans.

Hospitalisé pour fracture du col à la suite d'une chute.

Chez ce malade, le choc est typique. Tous les phénomènes objectifs et subjectifs du choc histaminique y sont observés. On note une chute tensionnelle de 2,5 à 3 portant sur les deux tensions.

A la vingtième minute, on assiste à un déclin notable du choc qui a presque complètement disparu.

	Avant	10' après	20' après
Polynucléaires neutrophiles	68	62	70
Polynucléaires éosinophiles	3	8	1
Lymphocytes	26	27	24
Monocytes	3	3	5

OBSERVATION N° 5

M. G. J., 48 ans.

Fracture du tibia gauche.

L'injection de 0,001 d'histamine ne produit aucun phénomène objectif. Les phénomènes subjectifs ne sont pas non plus nettement appréciables.

	Avant	10' après	20' après
N.	79	70	70
E.	**1**	**0**	**2**
L.	17	25	23
M.	3	5	9

OBSERVATION N° 6

M. P. K., 38 ans.

Fracture du col par chute.

L'injection d'histamine détermine un choc de moyenne intensité qui persiste au delà de la vingtième minute.

Le malade accuse surtout une hypersalivation qui durera une demi-heure environ.

	Avant	10' après	20' après
N.	61	46	59
E.	**5**	**7**	**7**
L.	34	46	29
M.	0	1	5

OBSERVATION N° 7

M. B. L., 55 ans.

Hospitalisé pour mauvais état général, misère physiologique.

Choc histaminique de moyenne intensité.

	Avant	10' après	20' après
N.	56	56	55
E.	**1**	**2**	**0**
L.	37	37	40
M.	6	5	5

OBSERVATION N° 8

Mme R. Th.

Misère physiologique par privations alimentaires. Amaigrissement extrêmement intense. Est arrivée à peser 25 kgs.

Vingt minutes après l'injection d'histamine, le choc est encore très intense. Elle accuse à ce moment-là une légère tendance lypothymique.

Quarante minutes après tout rentre dans l'ordre.

	Avant	10' après	20' après
N.	65	59	69
E.	**0**	**1**	**4**
L.	21	36	16
M.	5	4	11

OBSERVATION N° 9

Mme C., 35 ans.

Misère physiologique. Amaigrissement.

Choc histaminique intense disparaissant à la vingtième minute.

	Avant	10' après	20' après
N.	70	63	62
E.	**0**	**2**	**1**
L.	25	28	37
M.	5	7	0

OBSERVATION N° 10

M. V. L., 29 ans.

Embarrure au niveau de la suture biparietale ayant nécessité une trépanation.

Choc histaminique peu intense.

	Avant	10' après	20' après
N.	54	53	58
E.	**0**	**2**	**1**
L.	37	39	37
M.	9	6	4

OBSERVATION N° 11

M. G. D., 53 ans.

Hospitalisé pour douleurs post-prandiales, précoces, durant depuis deux mois, sans périodes de rémission.

Ethylisme.

Choc histaminique net surtout marqué vers la quinzième minute.

	Avant	10' après	20' après
N.	77	53	62
E.	**5**	**10**	**4**
L.	11	20	31
M.	6	17	3

OBSERVATION N° 12

Mme D., 64 ans.

Ulcus de la petite courbure.

Choc histaminique complet et intense persistant encore à la vingtième minute.

	Avant	10' après	20' après
N.	68	60	60
E.	**3**	**2**	**6**
L.	4	4	1
M.	25	34	33

OBSERVATION N° 13

Mme D., 55 ans.

Maladie de Hodgkin.

Choc de moyenne intensité.

	Avant	10' après	20' après
N.	65	80	84
E.	**0**	**2**	**0**
L.	1	0	1
M.	34	18	15

OBSERVATION N° 14

Mme G. M, 73 ans.

Ulcus de la petite courbure.

Choc intense et complet.

	Avant	10' après	20' après
N.	75	64	70
E.	**0**	**0**	**0**
L.	0	0	2
M.	25	36	28

OBSERVATION N° 15

Mme V. C., 50 ans.

Ulcus duodénal. Choc intense.

	Avant	10' après	20' après
N.	84	74	78
E.	**2**	**5**	**0**
L.	0	0	0
M.	14	21	32

OBSERVATION N° 16

Mlle G. R., 20 ans.

Appendicectomie il y a quinze jours.

Choc de moyenne intensité, mais persistant encore au bout d'une demi-heure.

	Avant	10' après	20' après
N.	57	58	57,5
E.	**3**	**3,5**	**4,5**
L.	5	4,5	12
M.	35	34	26

OBSERVATION N° 17

Mme G., 23 ans.

Hospitalisée pour phénomènes infectieux utérins à la suite d'un avortement. Plus de température actuellement depuis quinze jours.

Nous avons assisté ici au choc histaminique le plus intense et le plus prolongé que nous ayons jamais rencontré au cours de nos observations.

A la fin même de l'injection est apparue une salivation marquée suivie presque aussitôt d'une vasodilation très intense siégeant sur tout le corps et prenant par endroits le type urticarien avec de véritables plaques rouges, très prurigineuses. Au point d'injection, on observait une véritable boursouflure de la peau de la taille d'une pièce de cinq francs, rouge, mamelonnée et extrêmement prurigineuse.

La chute tensionnelle a été de trois degrés sur les deux tensions.

Vers la vingtième minute la malade accusait une céphalée très vive avec sensation d'angoisse.

Quarante minutes après l'injection, le choc durait encore, mais paraissait s'atténuer. Il avait complètement disparu une heure après.

	Avant	10' après	20' après
N.	66	70	59
E.	**1**	**4**	**10**
L.	0	5	0
M.	33	21	31

OBSERVATION N° 18

Mlle D., 25 ans.

Sujet normal. Bonne santé. A eu il y a quelques années de l'œdème de Quincke.

Choc histaminique très intense. Phénomènes subjectifs très intenses. Cercle douloureux autour de la tête. Oppression des tempes. Sensation d'hypertension auriculaire. Bourdonnements. Vertiges marqués.

Localement, on remarque une légère rougeur périfocale.

Durée une heure environ.

	Avant	10' après	20' après
N.	60	63,5	55
E.	**2**	**3**	**1**
L.	36	28	37,5
M.	2	3,5	6,5

OBSERVATION N° 19

M. G. H., 21 ans.

Hospitalisé pour ongle incarné.
Choc intense.

	Avant	10' après	20' après
N.	69	68	68
E.	**4**	**10**	**4**
L.	0	1	2
M.	27	21	26

OBSERVATION N° 20

Mme G., 40 ans.

Tuberculose annexielle.
Choc histaminique intense.

	Avant	10' après	20' après
N.	76	58	53
E.	**0**	**6**	**3**
L.	20,5	35,5	39,5
M.	3,5	0,5	4

C) Remarques

1. Ces observations montrent une hyperéosinophilie histaminique qui parait maxima à l'acmé du choc, que celui-ci ait lieu, comme il est le plus fréquent, 10' après l'injection, ou 20' après (observation n° 9), mais qu'il existe des exceptions.

2. Après la disparition du choc, le nombre des éosinophiles diminue parallèlement à celui-ci.

3. Les sujets réagissent d'une façon très variable à l'injection d'histamine.

4. Les sujets âgés ne paraissent pas réagir et leur éosinophilie subit peu de modifications sous l'influence de l'histamine.

5. L'hyperéosinophilie est le plus souvent proportionnelle à l'intensité du choc.

Nous avons pratiqué d'autres chocs histaminiques et nous avons observé les mêmes variations.

Sans prétendre que l'hyperéosinophilie est proportionnelle au degré d'imprégnation histaminique, il semble qu'on puisse déjà pouvoir supposer qu'il existe entre l'éosinophilie et l'histamine des rapports assez étroits.

II. L'éosinophilie au cours de l'histaminothérapie

L'histaminothérapie peut revêtir plusieurs modes et se pratique pour différentes raisons.

Nous l'avons employée au cours de certaines affections douloureuses, localement, soit en frictions suivies de grattage de la peau ; soit en injections sous-cutanées à doses progressives et dans un but de désensibilisation au cours d'affections comme l'asthme.

Nous l'avons aussi vue employer en injections sous-cutanées dans un but de vaccination pré-opératoire.

Disons tout de suite qu'il ne parait pas y avoir d'influence sur les polynucléaires éosinophiles même après les traitements prolongés.

Les formules que nous avons pratiquées montrent des modifications sans importance portant sur les divers éléments et qui ne paraissent avoir aucun rapport avec l'histamine ainsi injectée de façon continue et répétée : Nous pensons que les doses sont insuffisantes et que l'histaminémie ainsi provoquée est rapidement neutralisée par le pouvoir histaminolytique de l'organisme.

Les résultats thérapeutiques cependant nous ont paru intéressants dans les quelques cas que nous avons observés.

Il nous parait utile de signaler le cas suivant :

Au cours d'une vaccination pré-opératoire pour une cure chirurgicale de hernie bilatérale chez un sujet âgé de 35 ans, porteur d'un asthme ancien, nous avons observé une amélioration marquée des phénomènes respiratoires, qui s'est maintenue depuis.

Les examens de sang n'ont rien montré pendant la vaccination, ni après, et l'éosinophilie, en particulier, est demeurée toujours aux environs de 2 %.

On pourrait invoquer ici le rôle possible du choc opératoire dans l'amélioration des symptômes. Mais nous avons également traité d'autres cas de nature anaphylactique et avons obtenu des résultats intéressants, en particulier un cas d'urticaire et un cas d'œdème de Quincke.

III. Rayons X et éosinophilie

A) Autoobservation

Au cours d'un stage de six mois dans le service de Radiologie de l'Hôpital Pasteur de Nice, nous avons pu remarquer sur nous-même quelques symptômes que l'on peut mettre sur le compte de l'effet des Rayons X et qui, en dernière analyse, peuvent se ramener, du moins pour certains d'entre eux, à des troubles dus à l'imprégnation histaminique :

Asthénie marquée surtout après des séances prolongées derrière l'écran, très remarquée par notre entourage, céphalées fréquentes, tenaces, prenant le type d'un cercle lourd autour de la tête, souvent injections conjonctivales avec larmoiement ; sensations prurigineuses au niveau des mains et sur tout le corps ; une fois même, véritable poussée urticarienne ayant duré deux jours et ayant disparu sans traitement ; et surtout hypotension marquée (9-6-Vaquez) qui a duré autant qu'a duré notre stage et qui s'accompagnait souvent de vertiges, principalement après les séjours prolongés dans la salle de Radiologie.

Voici, d'autre part, les numérations et formules pratiquées au début de ce stage, vers la fin, et deux mois après.

1) Globules rouges.... = 4.200.000
Globules blancs .... = 6.500
N. 67
E. **2,5**
L. 18,5
M. 12

2) G. R. ..... = 3.000.000
G. B. ..... = 7.200
N. 65
E. 9,5
L. 16
M. 9,5

3) G. R. ..... = 3.900.000
G. B. ..... = 7.000
N. 64,5
E. **7,5**
L. 20
M. 0

B) Observation N° 2

2) OBSERVATION N° 2

M. C., ingénieur-manipulateur dans le service de Radiologie de l'Hôpital Pasteur. Ancien manipulateur des services de Micro-Radiologie industrielle depuis vingt ans environ.

Il y a dix-sept ans, a fait une radiodermite de la main gauche. A ce moment-là, il avait eu un coryza spasmodique tenace qui aurait duré quelques mois. Il était surtout frappé par une sensation permanente de « masque chaud » avec chaleur et lourdeur des paupières et des yeux.

Actuellement, sensations vertigineuses fréquentes de « masque chaud », de « chaleur dans les yeux ». Céphalées fréquentes en cercle avec lourdeur des paupières. T. A. abaissée de deux degrés ces quelques temps et qui correspond avec la reprise de son activité après un repos de quelques mois.

Ne prend aucune précaution.

Au début de ses fonctions actuelles la formule sanguine montrait :
4.600.000 hématies
90 % d'hémoglobine
1 de V.G.
3.400 blancs
N. 60
E. **2**
L. 29
M. 9
2 mois après :
3.920.000 H.
78 %
1
2.800
N. 46
E. **7**
L. 37
M. 10

IV. Eosinophilie et radiothérapie

Nous avons aussi observé quelques malades qui suivaient des traitements radiothérapiques.

Voici une observation :

Mlle S. S., 20 ans.

Présente une symptomatologie qui fait penser à une tumeur surrénalienne. Après exploration surrénale négative, on pense à un adénôme hypophysaire probable et on institue, à titre d'essai, un traitement radiothérapique.

Formule avant radiothérapie :
N. 45,5
E. **0,5**
L. 44,5
M. 9,5
En outre, la T.A. est de 26,15 (Vaquez).
Le traitement reçu a consisté en :
1.200 R sur la tempe G.
1.100 R sur la tempe D.
Voltage : 200.000 V.
Formule après :
N. 50
E. **6,5**
L. 3,4
M. 9,5
Tension artérielle : 23,13.

Il a été impossible d'apprécier chez cette malade les signes d'imprégnation histaminique, étant donné l'œdème de la face et la sensation permanente de tension qu'éprouvait la malade.

Nous avons de même observé ainsi d'autres malades porteurs d'affections tumorales variées, soumis à des traitements radiothérapiques.

Chez la plupart, on a noté une chute tensionnelle variant de 2 à 4 degrés, ne paraissant correspondre à aucune affection cardiaque, ainsi que des troubles rappelant de près l'imprégnation histaminique, identiques à ceux que nous avons notés sur nous-même.

Les formules sanguines répétées nous ont montré la plupart du temps des poussées éosinophiliques qui portaient le nombre de ces éléments aux environs de 7 à 9 %.

Bien entendu, ici encore, il nous faut signaler quelques exceptions chez des sujets réfractaires qui ne présentaient par ailleurs aucun symptôme pouvant relever de l'mprégnation histaminique.

Etant donné le petit nombre et la fugacité des symptômes observés, comparativement à ceux du choc histaminique, il ne nous est pas possible de rapprocher ces poussées éosinophiliques de celles que l'on observe au cours de celui-ci et encore moins de dire si l'intensité de l'hyperéosinophilie est proportionnelle à l'intensité de l'hyperhistaminémie présumée. Cependant, il semble ici encore qu'il puisse exister une corrélaton entre ces deux modifications humorales.

V. L'éosinophilie au cours des dermites chroniques

Voici quelques cas :

Chez un malade âgé de 40 ans et porteur d'une dermatose suintante et prurigineuse depuis plusieurs mois, nous avons trouvé une proportion d'éosinophiles s'élevant à 9 éléments pour cent.

Chez un autre âgé de 50 ans, atteint d'une dermite artifiicielle durant depuis trois mois, nous en avons compté 8.

Un jeune enfant âgé de 8 ans, porteur d'un psoriasis, en comptait 12.

Dans deux autres cas, caractérisés tous les deux par des lésions cutanées et muqueuses évoluant depuis trois mois, l'éosinophilie était à 7 %.

Tels sont parmi ceux que nous avons observés, les cas qui nous ont le plus frappé.

Nous avons noté dans un seul cas des troubles pouvant relever de l'imprégnation histaminique. Il s'agissait du malade dont nous signalons l'observation au début de ce chapitre, et qui présentait, nous a-t-il dit, par périodes, des crises de coryza spasmodique qui avait d'ailleurs été traité par des injections désensibilisantes.

Dans d'autres cas, les troubles étaient si légers qu'ils auraient pu être mis sur le compte d'autres affections.

Il aurait été plus convaincant de pouvoir doser l'histamine chez ces malades et de comparer le degré de l'éosinophilie avec celui de l'histaminémie.

Pour les raisons que nous avons signalées plus haut, il nous a été impossible de le faire.

Nos observations n'en sont certes que plus critiquables. Mais il nous semble pouvoir émettre sur ces seuls faits la suggestion d'une corrélation entre l'histamine produite par ces lésions épithéliales chroniques et l'éosinophilie que l'on y observe si souvent.

Enfin, pour ne citer qu'une dermatose bien particulière, y a-t-il lieu de penser que, dans la maladie de Duhring, l'éosinophilie que l'on observe dans le liquide recueilli au niveau des phlyctènes correspond peut-être à une hyperhistominogénèse locale ?

TROISIÈME PARTIE

L'EOSINOPHILIE GÉNÉRALE ET SON TRAITEMENT

par les Antihistaminiques de Synthèse et les Extraits Spleniques

Il est assez rare d'observer en clinique des hyperéosinophilies très élevées.

Dans certains cas pourtant, le nombre des éléments éosinophiles s'élève aux environs de 70 à 80 %.

Nous avons recueilli de rares observations au cours desquelles nous avons essayé sur ce « syndrome humoral » l'action de certains antihistaminiques de synthèse et nous avons comparé, lorsqu'il nous a été possible de le faire, leurs effets avec ceux obtenus par la classique médication par les extraits spléniques.

Il nous paraît utile, avant d'exposer ces observations, de faire un bref rappel de ces deux médications.

I. — LES ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHÈSE

Les premiers antihistaminiques de synthèse expérimentés furent le 929 F (thymoxy, éthyl, diéthylamine) et le 1571 F (chlorhydrate de N- (diethylaminoéthyl)-N (éthylaniline).

Le plus récent est le chlorhydrate de la N-diméthyl-aminoéthyl-N-benzylaniline.

Ce corps aurait la propriété de protéger le cobaye contre 60 doses mortelles d'histamine.

Nous avons employé ce produit sous forme de comprimés dosés à 0 g. 10.

Nous n'avons jamais observé de manifestations d'intolérance toutes les fois que nous l'avons employé.

Les doses sont variables suivant les cas, mais il semble que les doses de 0 gr. 40 à 0 gr. 50 par jour administrées en plusieurs prises, ne provoquent pas de troubles.

Du point de vue thérapeutique, il nous a semblé obtenir des résultats satisfaisants.

Nous l'avons employé en particulier dans un cas de coryza anaphylactique durant depuis cinq mois, pour lequel différentes thérapeutiques désensibilisantes étaient restées sans effet.

Nous avons bien remarqué qu'il s'agissait là d'un « produit de présence ». Son action disparaît dès que son administration se ralentit ou est suspendue. Mais il est facile d'entretenir ses effets par des doses faibles et très espacées.

II. — LES EXTRAITS SPLENIQUES

RAPPEL DU ROLE PHYSIOLOGIQUE DE LA RATE

Le rôle physiologique de la rate est encore assez confus, et on peut se demander pourquoi les extraits spléniques exercent leur action leucolytique avec électivité sur les polynucléaires éosinophiles, ainsi que semble le prouver l'observation clinique.

Il existe sans doute une relàtion intime entre la rate et les éosinophiles.

La splénectomie fait augmenter les éosinophiles sanguins.

L'extrait de rate injecté chez un sujet splénectomisé fait disparaître l'éosinophilie et abaisse le taux normal des éosinophiles chez un sujet normal.

Asher Market dit que l'extrait de rate agit en inhibant la fonction médulaire et Pieniazek prétend que cette inhibition serait le fait de l'action humorale que l'extrait exerce sur le système parasympathique et sur le corps thyroïde qu'il modère.

Telles sont les données des auteurs.

La raison de cette électivité nous échappe.

Nous posons la question sans la résoudre.

On peut se demander au surplus quel est le vecteur de cette action humorale.

A ce sujet rappelons que Noël Fiessinger et ses collaborateurs ont montré l'existence d'une hormone splénique glycolitique. Perla et Marmonston ont pu, à l'aide d'extraits acqueux de rate, établir l'existence d'une hormone splénique protégeant les rats splénectomisés contre l'infection à Bartonella.

« Ce qu'il y a de certain c'est que ces activités sont liées aux tissus réticulo-endothélial de la rate, et Godard, dans une large synthèse, a proposé de désigner les hormones hypothétiques de la rate sous le terme :

« D'hormones réticulo-endothéliales ».

(Ed. Benhamou.)

Nous pensons que c'est par action hormonale que l'action inhibitrice de l'extrait de rate se produit sur la moelle osseuse.

Il serait intéressant à ce sujet de vérifier par des ponctions de moelle osseuse, quel est le bien-fondé de cette théorie.

OBSERVATION N° 1 (Observation due à l'obligeance du Dr Marassi).

Mme R., 35 ans.

Entre à l'hôpital pour épanchement de la base droite avec état subfébrile.

Une radiographie montre un léger épanchement de la base droite. Le parenchyme pulmonaire est normal. L'examen clinique révèle, en outre,

chez cette malade l'existence d'une splénomégalie que les antécédents n'expliquent pas et que l'on considère comme étant de nature tuberculeuse.

La rate dépasse de trois travers de doigts le rebord costal gauche et se laisse accrocher par son bord interne que l'on sent parfaitement.

Au bout de quatre jours d'hospitalisation, la température devient normale, l'état général s'améliore rapidement.

La grosse rate persiste et une formule sanguine montre :

N.	58,5
E.	**18**
L.	20,5
M.	3

Rien pourtant ne permet d'expliquer cette hyperéosinophilie, si ce n'est la splénomégalie qui s'accompagne sans doute d'un certain degré d'insuffisance splénique.

On donne à cette malade quatre comprimés d'Antergan. Après ce premier traitement la formule devient :

N.	62
E.	**10,5**
L.	21,5
M.	6

Après huit comprimés la formule devient :

N.	59
E.	**3**
L.	33,5
M.	4,5

Le troisième jour, on donne trois comprimés d'Antergan.

Après onze comprimés la formule devient :

N.	63
E.	**3**
L.	27
M.	7

Le quatrième jour, on donne encore trois comprimés d'Antergan.

La formule se comporte alors de la façon suivante :

N.	62,5
E.	**5,5**
L.	27,5
M.	4,5

Le cinquième jour, on donne deux comprimés. La formule devient :

N.	52
E.	**12**
L.	24,5
M.	11

Le sixième et le septième jour, la malade absorbe un comprimé.

La formule pratiquée le huitième jour montre :

N.	56
E.	**9**
L.	29
M.	6

Cette observation montre que la baisse des éosinophiles dans le sang paraît bien être en rapport avec la concentration humorale de l'antihistaminique employé.

Avec les doses fortes du début, l'action a été manifeste, et vers la fin, avec des doses faibles, les polynucléaires éosinophiles ont eu tendance à augmenter jusqu'à leur pourcentage habituel.

Celà ne nous étonnera pas si l'on considère que les antihistaminiques de synthèse ont surtout une « action de présence ».

Après quelques jours de repos, on décide de donner à cette malade de l'extrait splénique et, avant toute injection, on pratique une nouvelle formule qui montre :

N.	49
E.	**18**
L.	29
M.	5

Le chiffre des éosinophiles est revenu au pourcentage qu'il atteignait avant l'administration d'Antergan.

Voici comment s'est comportée cette formule sanguine sous l'influence des injections d'extrait splénique.

Après trois injections d'holosplénine :

N.	43
E.	**9**
L.	30
M.	18

Après sept injections :

N.	64
E.	**6**
L.	17
M.	13

A ce moment-là, on note au surplus une diminution notable de la rate.

On double alors la dose d'holosplénine.

Après treize holosplénineees, on a :

N.	64,5
E.	**5,5**
L.	18
M.	12

Après dix-sept :

N.	60,5
E.	**5**
L.	24,5
M.	10

La malade quitte l'hôpital et revient huit jours après pour une nouvelle formule sanguine :

N.	50,5
E.	**16,5**
L.	21
M.	12

Là encore, les polynucléaires ont eu tendance à remonter vers leur pourcentage habituel dès que l'apport d'extrait splénique n'existait plus.

Il résulte de cette observation que les actions des antihistaminiques et de l'extrait de rate sur l'hyperéosinophilie sont sensiblement parallèles.

Si l'on ne s'en tient qu'à celle des antihistaminiques, il est possible de penser qu'elle n'est peut-être pas seulement un effet du hasard et qu'il est possible de faire baisser le pourcentage des éosinophiles par l'action de substances antagonistes de l'histamine.

OBSERVATION N° 2

M. O. P., 42 ans.

Ulcère duodénal.

A eu une gastrorragie extrêmement marquée il y a trois mois.

Le malade entre dans un service de chirurgie pour y subir une gastrectomie.

La formule sanguine pré-opératoire est :

N.	25
E.	**23**
B.	1
L.	30
M.	21

Aucune parasitose n'explique une pareille éosinophilie.

Le malade est opéré avant que nous ayons eu le temps d'essayer les antihistaminiques.

Le lendemain de l'intervention (16 heures après) une nouvelle formule montre :

N.	64,5
E.	**8,5**
L.	23,5
M.	3,5

Cette baisse du taux des éosinophiles s'explique mal par le simple choc opératoire.

Si l'on considère l'idée que nous poursuivons, on nous pardonnera de la mettre sur le compte de la quantité d'adrénaline reçue en injection au cours de l'anesthésie locale de l'intervention et que l'on a estimée à 1 milligramme environ.

L'adrénaline n'est-elle pas le meilleur des antihistaminiques ?

Après trois jours d'attente, nous commençons à donner de l'Antergan à ce malade à doses croissantes.

Voici comment s'est comportée sa formule sanguine.

Après quatre comprimés :

N.	70
E.	**4,5**
L.	23
M.	2,5

Après dix-neuf comprimés :

N.	74,5
E.	**4,5**
L.	17,5
M.	3,5

Après vingt et un comprimés et après l'avoir laissé quatre jours sans médication on a :

N.	76
E.	**2**
L.	18,5
M.	3,5

Ce malade est sorti de l'hôpital avant que nous ayons pu nous rendre compte si cette baisse était durable et que nous ayons pu comparer avec l'action des extraits spléniques.

Mais ici encore, il nous semble que les antihistaminiques aient eu une action appréciable.

Ces deux observations d'hyperéosinophilie, sont malheureusement les seules que nous possédions jusqu'à ce jour.

Elles nous paraissent cependant dignes d'un certain intérêt, car elles semblent apporter leur contribution au sujet que nous avons traité et au terme duquel nous avons essayé de tirer quelques réflexions qui méritent sans doute beaucoup d'indulgence parce qu'elles ne sont pas étayées par des arguments expérimentaux assez nombreux et assez sûrs, mais dont nous désirons poursuivre la vérification au cours de futures observations cliniques et expérimentales.

CONCLUSIONS

Quelles conclusions tirer des arguments et faits d'observations qui précèdent ?

1° L'étude parallèle des éosinophiles et de l'histamine nous parait démontrer l'existence d'une corrélation entre ces éléments figurés et cette base, qu'il s'agisse d'une relation de cause à effet ou d'une simultanéité d'apparition dans le sang.

2° L'expérimentation et la clinique paraissent montrer que l'éosinophilie est proportionnelle au taux de l'histaminéme.

L'épreuve inverse des anti-histaminiques, bien que réduite à un si petit nombre d'observations, parait devoir appuyer pareille assertion.

3° Nous estimons qu'il ne nous est pas possible d'affirmer d'une façon catégorique, faute d'expérimentation plus rigoureuse, cette parenté soupçonnée ; mais il n'est peut-être pas trop imprudent de dire que si le sang possède le polynucléaire neutrophile pour répondre aux infections, le polynucléaire éosinophile, tout en restant l'élément anti-toxique par excellence, représente peut-être « le globule anti-histaminique » que la nature a mis au service de l'économie.

BIBLIOGRAPHIE

ACHARD (C.) et WEIL (P.-M.). — Le sang et les organes hématopoïétiques du lapin après les injections intraveineuses de collargol. — *C. R. Soc. Biol.*, t. 62, p. 93.

ACKERMAN. — Synthèse de l'histamine par décarboxylation de l'histidine. — *Zeit, Phys. Chem.*, 1930, 91, 73.

Connaissance de l'histamine et de ses rapports avec l'anaphylaxie. — *Naturwis*, 1939, 27, 515.

ALECHINSKY. — Libération d'une substance analogue à l'histamine, provoquée par irritation de la peau au moyen d'agents physiques. — *C. R. Séances de la Soc. de Biol.*, t. CXII, n° 12, 1933, p. 1216.

ARLOING, THÉVENOT et VIALLIER. — Histamine et choc anaphylactique expérimental. — *Soc. Médic. Hôp. Lyon*, 24 avril 1939.

ARMAND-DELILLE, HURST et SORAPURE. — Hyperleucocytose éosinophilique d'origine tropicale chez l'enfant. — *Soc. Médic. des Hôp. de Paris*, 9 mai 1930.

ARMAND-DELILLE, LESTOQUOY et BOYER. — Un cas d'ascaridiose massive et persistante avec anémie et éosinophilie chez un enfant de 18 mois. — *Bull. de la Soc. de Pédiat. de Paris*, 17 décembre 1935.

ARNETH. — Un cas d'éosinophilie élevée. — *Wiess. Med. wochenscheift*, 1er, 9 et 16 janvier 1937.

ARON (Emile). — Etude physico-chimique des injections intradermiques. — Action de la solution histamine-histidine. — *Presse Médicale*, n° 56, 14 juillet 1937.

ASCOLI. — Formation des grains éosinophiles. — *Folia Haematol*, 1904, t. 4, n° 12.

AUBERTIN. — Recherches sur le sang des radiologues. — *Arch. d'élec. méd.*, 1912, p. 150.

Le sang des radiologistes. — *Monde médical*, n° 808, 15 avril 1932, p. 552.

AUDIBERT. — L'éosinophilie. — *Thèse Montpellier*, 1903.

BARBIER et MARION. — Un nouveau cas de grande éosinophilie sanguine. — *Soc. Méd. Hôp. de Lyon*, 19 janvier 1937.

BARSOUM et GADDUM. — Pharmacological estimation of Histamine in the blood. — *J. of. Physiol.*, 1935, I.

BENDA et WEINBERG (L.). — Deux cas de syndrome de Löffler (dont un bilatéral) avec état subfébrile persistant depuis plus de six semaines. — *Bull. et Miss. de la Soc. Médic. des Hôp. de Paris*, 19 janvier 1940.

BEZANÇON (F.) et BERNARD (E.). — Valeur de l'éosinophilie pour le diagnostic de cas d'asthme cliniquement incertains. — *Bull. et Mém. Soc. Médic. des Hôp. de Paris*, n° 36, 21 décembre 1929 ; *Rev. Internat. de Méd. et Chirurg.*, janvier 1929.

L'éosinophilie dans l'asthme ; ses équivalents et ses parentés morbides. — *Ann. de Méd.*, n° 2, février 1930.

BEZANÇON (F.) et DE JONG. — L'éosinophilie locale dans l'asthme. — *Soc. Médic. des Hôpit. de Paris*, 6 mai 1910.

L'éosinophilie du crachat des asthmatiques. Sa valeur diagnostique, sa signification pathogénique. — *Presse médicale*, 22 octobre 1910.

Traité de l'examen des crachats. Etude histo-chimique, cytologique, bactériologique et chimique. — *Paris* 1913, Masson et C°, éditeurs.

BEZANÇON (F.) et LABBÉ. — Traité d'hématologie. — *Paris*, 1904.

BINET et MARQUIS. — Destruction d'histamine par le poumon. — *Compte rendu Soc. Biol.*, 1935, 1285.

BLANC. — Cellules éosinophiles. Leur origine et leur rôle à l'état normal et à l'état pathologique. — *Revue de Méd. Milit. Franc.*, 1935, n° 11.

BLOCH et AUBERTIN. — Eosinophilies myeloïdes. — *C. R Soc. Biol.*, 24 février 1906.

BOUDAGHIAN. — Contribution à l'étude des variations des leucocytes sanguins chez les malades soumis à la radiothérapie. — *Thèse Paris* 1936.

CAVAZZENI et BELTRAMETTI. — Contribution à l'étude de la grande éosinophilie sanguine. — *Gior. di Clin. Méd.*, n° 13, février 1932.

CERQUA. — L'équivalent histaminique du sang dans divers états pathologiques. — *Minerva Medica*, t. 1, n° 23, 9 juin 1936.

CHAFFAI (F.). — Le problème de la leucémie à éosinophiles. — *Thèse Paris* 1941.

CHALIER (J.) et ARNAUD. — Une observation de grande éosinophilie sanguine ou insuffisance splénique éosinophilique de Chalier-Levrat. — *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 20 juin 1933.

CHALIER (J.) et Mlle LEVRAT. — La grande éosinophilie sanguine. Insuffisance splénique éosinophilique. — *Le Sang*, t. V, n° 1, 1931, p. 1033.

CHAUFFARD et BOSDIN. — L'éosinophilie hydatique. Sa genèse, son évolution, ses rapports avec la toxicité hydatique. — *Bull. et Mém. de Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 13 décembre 1907 et 22 avril 1910.

CHEVALLIER (P.) et ELY. — Action de l'extrait acqueux de rate sur l'éosinophilie sanguine. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 12 décembre 1930.

CHIRAY-JUSTIN BEZANÇON, DEVRAY et LACOUR. — Action antihistaminique des eaux minérales. Antagonisme de l'histamine et des eaux de Châtel-Guyon et de Pougues sur l'intestin de cobaye. — *Paris Médic.*, 25 mars 1939.

CORNIL et ROUXLACROIX. — Modifications sanguines constatées dans le personnel d'un centre anti-cancéreux. — *Le Sud Méd. et Chir.*, t. 70, n° 2210, décembre 1938.

CORNIL et MALMEJAC. — Sur les réactions salivaires sous-maxilliaires provoquées par l'histamine. — *Compte-rendu Soc. Biol.*, décembre 1938.

DARIER. — Dermatite herpétiforme de Durhing. Eosinophilie. — *Ann. de Dermat. et de Syphiligraphie* 1896, t. 7.

DEBRIEU. — Action de l'ypérite sur la peau. — *Thèse Doctorat vétérinaire*, Paris 1926.

DELHERM et GAJDOS. — L'histamine. *Paris* 1935.

DEROBERT. — L'éosinophilie générale et locale. — J.-B. Baillière et Fils, éditeurs, Paris 1942.

DJAVID. — Sur les baisses journalières du nombre des éosinophiles du sang et sur le comportement des éosinophiles par l'adrénaline. — *Klinish. Wochenschrift*, 29 juin 1935.

DUVOIR et DEROBERT. — La transformation de polynucléaires neutrophiles en polynucléaires éosinophiles est-elle possible dans le sang circulant? — *Soc. Franç. d'Hémato.*, 19 février 1942.

FAU (F.). — Sur les injections de liquides et les réactions du S. R. E. — *Thèse Toulouse* 1928.

FELDBERG et KELLAWAY. — Libération of histamine and formation of lysocithin likes substances by cobra venom. — *J. Physiol.* 1938, 94, 187, 226.

FIESSINGER et GAJDOS. — Urticaire et histamine. — *Paris* 1937.

FOURNNIER (A.). — Contribution à l'étude expérimentale et clinique de l'histamine. — *Thèse Marseille* 1940.

GAJDOS. — Histamine et urticaire. — *Soc. Méd. de Paris*, octobre 1938.

GAILLIARD (H.). — L'éosinophilie sanguine au cours des filarioses chez les indigènes du Gabon. — *Le Sang*, t. 7, n° 7, 1933.

GARAN. — Libération of histamine in lungs by irritants substances. — *Arch. Exp. path. Pharm.* 1936.

GILBERT et WEINBERG. — Traité du sang. — *Paris* 1921.

HARRISON. — Eosinophilie avec splénomégalie. — *Am. j. Méd. Sciences*, page 208, février 1930.

HISS. — Rapport au 28me congrès allemand de médecine interne de Wiesbaden 19-22 avril 1921. — *Presse Médicale*, 22 décembre 1926.

JACQUELIN. — Histamine et psoriasis. — *Concours Médical*, 13 nov. 1938. Asthme et histamine. — *Progrès médical*, 30 janvier 1937.

JOLTRAIN. — Asthme et histamine. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 71-10, 1938.

KIRK (R.-C.). — Eosinophilia clinical significance. — *J. Clin. Lab. Méd.*, n° 23, p. 1137, août 1938.

LEWIS. — La genèse des éosinophiles. — *Journ. of. Anat.* 1904, n° 37.

MANUEL. — Essai sur les modifications physicochimique dans la genèse des granulations éosinophiles des leucocytes. — *Thèse Paris* 1936.

MARCOU. — La production cardiaque d'histamine sous la dépendance du travail du cœur. — *C. R. Soc. Biol.*, 11 février 1939.

Le pouvoir histaminolytique du sang empêche l'accroissement de l'histaminémie. — *C. R. Soc. Biol.*, 11 février 1939.

Sur le rôle physiologique de l'histamine. — *Presse médicale*, 9 mars 1938.

MARTROU. — Choc histaminique et choc anaphylactique. — *C. R. Soc. Biol.* 1939, 14, 1542.

MARTIN (P.-E.). — De la toxicité des lipoïdes tissulaires. A propos de l'intoxication par les polypeptides. — *Presse médicale*, 6 mars 1935, n° 19.

Les polypeptides de protéolyse tissulaire sont-ils toxiques? — *Presse Médicale*, 27 août 1938.

PALMIERI. — Eosinophilie et allergie. — *La Riforma Medica*, n° 48, 30 nov. 1931.

PARROT. — Histamine et phénomènes anaphylactiques. — *Thèse Paris* 1938.

PERRAULT. — L'histamine, sa constitution, ses origines et son action. — *Prod. Méd.*, 31 janvier 1937.

PIQUET. — Asthme et histamine. — *Thèse Strasbourg* 1934.

POINSO. — Le sang dans la diphtérie maligne. — *Le Sang*, n° 1, p. 26, 1935.

RAPONSKY (E. et B.). — Le sang des asthmatiques. — *Lyon Médical*, tome 159, n^{os} 49 et 50, 16 décembre 1934.

RODRIGUEZ. — Sur la formation expérimentale in vitro de leucocytes éosinophiles, avec le sang de tuberculeux et la tuberculine. — *Arch. lat. Amer. de Cardiol. y Hematologia*, 1931.

ROGER (H.), WIDAL et TEISSIER. — Affections du sang et des organes hématopoïétiques. — *Nouveau traité de médecine*, Masson et C°, éditeurs.

SARADJICHVILI et RAFFIN (M.). — Effet de l'histamine, de l'adrénaline et de l'atropine. Sympathique et vague, équilibre acide base — mouvements du chlore et de l'eau. — *Journ. de Physiol. et de Patholog. génér.*, 27, 795-813, décembre 1929.

SINGER. — Myosite et éosinophilie. — *Deuts. Arch. f. Klinis. Médiz.*, t. 175, n° 3, 17 juin 1933.

TINEL, UNNGAR et PARROT. — Sur l'histaminémie plasmatique et globulaire, son évolution au cours du choc peptonique du chien. — *C. R. Soc. Biol.*, 15 octobre 1938.

TINEL, UNGAR et ZERLING. — Libération de substances histaminiques dans les états du choc. — *C. R. Soc. Biol.* 1935, t. 118, p. 1150.

UNGAR et BOLGERT. — Libération d'une substance histaminique à la suite de l'inhalation de vapeurs irritantes. — *C. R. Soc. Biolog.*, 10 décembre 1938.

WEIDENREICH (F.). — Origine des cellules éosinophiles. — *Folia hematologica*, 1905.

WEINBERG et LÉGER. — L'éosinophilie. — *Traité du Sang*, Paris 1913.

WEINBERG et SEGUIN. — Recherches sur l'éosinophile et l'éosinophilie. Eosinophilie locale expérimentale. — *C. R. Soc. Biol.* 1913.

ZUNZ. — Sur la présence d'histamine dans les muscles atteints de gangrène gazeuse. — *C. R. Soc. Biol.* 1920, 80, page 1078.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes confrères si j'y manque !